

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1921

THÈSE

407

PRÉSENTÉE POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Aron I. SCHWARTZ

Né à Galatz (Roumanie), le 4 Septembre 1892

L'ABORTION DE LA SYPHILIS

Président : M. le Professeur FERNAND BEZANÇON

PARIS
LIBRAIRIE PICART

59, BOULEVARD SAINT-MICHEL (v^e)

1921

PROFESSEURS : MM.

Anatomie	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	André BROCA.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	BEZANÇON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	RENON.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	LETULLE.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	ACHARD.
	WIDAL.
	GILBERT.
	CHAUFFARD.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	DUPRÉ.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	P. MARIE.
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale	LEJARS.
	HARTMANN.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	De LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU.
	BAR.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile	BROCA Auguste.
Clinique thérapeutique	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laringologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM.	MM.	MM.	MM.
ABRAMI	DUVOIR	LARDENNOIS	RATHERY
ALGLAVE	PIESSINGER	LE LORIER	RETTERER
BASSET	GARNIER	LEMIERRE	RIBIERRE
BAUDOUIN	GOUGEROT	LEQUEUX	RICHAUD
BLANCHETIÈRE	GRÉGOIRE	LEREBoullet	ROUSSY
BRANCA	GUÉNIOT	LÉRI	ROUVIÈRE
CAMUS	GUILLAIN	LÉVY-SOLAL	SCHWARTZ
CHAMPY	GUILLEMINEOT	MATHIEU	TANON
CHEVASSU	HEITZ-ROYER	METZGER	TERRIEN
CHIRAY	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CLERC	LABBÉ (Henri)	MULON	VILLARET
DEBRÉ	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	
DESMAREST	LANGLOIS	PHILIBERT	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Travail du Service du Docteur LOUIS FOURNIER

(HOPITAL COCHIN)

L'ABORTION DE LA SYPHILIS

PAR

Le Docteur A. SCHWARTZ

Chef de laboratoire à l'Hôpital Cochin

A MES PARENTS

A mon Maître
Monsieur le Docteur Louis FOURNIER
Médecin de l'Hôpital Cochin
en témoignage
de gratitude et de profond attachement

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

M. le Docteur Lucien PICQUÉ (*in memoriam*).

M. le Docteur GRÉGOIRE.

M. le Docteur BAUDET.

M. le Docteur BECLÈRE.

M. le Docteur DECLoux (*in memoriam*).

M. le Docteur LORTAT-JACOB.

M. le Docteur JOSUÉ.

M. le Professeur Pierre DUVAL.

M. le Docteur Louis FOURNIER.

M. le Docteur Louis GUÉNOT.

M. le Professeur BAR.

M. le Professeur agrégé LEQUEU.

A mon Président de Thèse
M. le Professeur Fernand BEZANÇON.
Membre de l'Académie de Médecine
Chevalier de la Légion d'honneur

L'ABORTION DE LA SYPHILIS

INTRODUCTION

Prévenir le mal vaut mieux que le guérir.

Si la médecine de tous les jours se contente de soulager l'humanité souffrante, l'homme qui cherche est plus ambitieux. Trouver le moyen de prévenir le mal, quelle noble tâche digne de l'esprit humain !

Et pourtant, malgré la grandeur du but, malgré l'effort des chercheurs, souvent peu ou pas du tout encouragés, la médecine préventive, comme tout vrai progrès, marche hélas ! trop lentement. De temps à autre un éclair qui passe, une idée qui s'impose, souvent après une lutte des plus âpres, une conquête de plus sur l'ignorance et l'inconnu, et de nouveau des années et des années de stagnation.

Les conquêtes de la médecine préventive ne sont pas bien nombreuses. Si, après avoir cité la vaccination Jennerienne de la variole, nous ajoutons la vaccination Pasteurienne de la rage, la vaccination bactérienne de la fièvre typhoïde et du choléra, la sérothérapie préventive de la dyptérie et du tétanos, nous croyons avoir cité toutes les belles découvertes qui ont enrichi la médecine préventive et soulagé les souffrances de l'humanité.

Pour un des maux qui afflige le plus l'humanité depuis des siècles, nous voulons dire la syphilis, rien de bien remarquable n'a été fait avant la découverte de l'arsenobenzol,

Ehrlich, en créant le « 606 » et avec ce corps la chimiothérapie, a fait faire un immense progrès à la thérapeutique antisypilitique, progrès qui n'a pas encore été complètement exploité.

Et, en effet, le « 606 » doit-il seulement servir à soigner une syphilis déjà déclarée ? Ne peut-il pas prévenir la syphilis, empêcher son éclosion quand on a la certitude de la contamination, et rendre ainsi un immense service non seulement à l'individu atteint, mais aussi à la collectivité ? Car juguler la syphilis avant même l'apparition du chancre, c'est supprimer une des périodes des plus contagieuses de la maladie.

Nos maîtres, MM. les Docteurs L. Fournier et L. Guénot, ont eu l'idée d'employer l'arsenobenzol pendant la période d'incubation, en réalisant ainsi la véritable abortion de la syphilis.

Ce que nous exposerons plus loin est le résultat des connaissances acquises auprès de notre bon maître, le Docteur L. Fournier. Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde gratitude pour la bonté avec laquelle il nous a reçu depuis six ans et pour toutes nos connaissances médicales que nous lui devons.

Nous associons à cet hommage de gratitude le Docteur Guénot, qui nous a appris la syphiligraphie au jour le jour.

CHAPITRE PREMIER

DÉFINITION DE L'ABORTION

L'abortion de la syphilis, dans le sens le plus strict du mot, doit avoir pour but d'empêcher l'éclosion de la maladie une fois que la contamination est faite. Tuer le tréponème, quel que soit l'endroit de l'inoculation, avant même qu'il ait pu produire le chancre, telle doit être la définition de l'abortion, le but à poursuivre chaque fois qu'une contamination certaine a eu lieu.

En réalité, la plupart des syphiligraphes se contentent aujourd'hui — à tort croyons-nous — d'instituer un traitement abortif seulement quand la syphilis est déjà déclarée. Ils préfèrent l'expectative à l'action immédiate, surveillent le malade, guettent l'apparition du chancre, et soignent la syphilis d'une manière énergique seulement quand ce dernier est apparu. Malheureusement, dans certains cas le début du chancre passe inaperçu, le diagnostic s'impose seulement quand l'infection générale s'est déjà produite et alors l'abortion de la syphilis n'est plus possible.

Dans la pratique courante d'autrefois on n'arrivait jamais à faire avorter une syphilis, qu'elle soit déjà déclarée ou non, parce que les moyens thérapeutiques dont on disposait ne permettaient pas un pareil résultat. On disait avoir réalisé une abortion, quand on guérissait l'accident primitif d'une façon rapide et que l'on mettait le malade par un traitement prolongé et parfois dangereux à l'abri des accidents tardifs.

Aujourd'hui que nous connaissons l'évolution de la syphilis d'une façon plus précise ; quand, par les procédés de laboratoire on est arrivé à savoir que dans les premiers jours

du chancre l'infection générale n'est pas encore produite, — la syphilis, après une période d'incubation locale, dont la moyenne est de trois semaines, est d'abord une maladie locale qui se généralise ensuite 10 à 15 jours après l'apparition du chancre : aujourd'hui que nous possédons en plus une médication énergique — nous voulons dire l'arsenobenzol et ses dérivés — l'abortion de la syphilis telle qu'elle est conçue par la plupart des syphiligraphes, et l'abortion vraie, telle que nous l'avons défini au début de notre thèse, sont devenues non seulement possibles, mais choses réalisées.

Si les syphiligraphes sont aujourd'hui unanimes à soigner la syphilis dès son éclosion en employant les médicaments les plus énergiques, l'abortion vraie, telle que nous la concevons, n'est pas entrée dans la pratique courante, elle est encore restée dans le domaine de la discussion.

Pour faire avorter la syphilis avant même que l'accident primitif qui la traduit soit apparue, il faut d'abord être certain de l'inoculation du tréponème. Car on peut nous faire la remarque que, même exposé à une contamination, rien ne prouve que le tréponème a été inoculé à la faveur d'une lésion locale microscopique, et que, même inoculé, on ne sait pas si dans certains cas l'organisme tout seul ne fait pas œuvre d'abortion. Et quand la certitude de la contagion manque, est-on en droit de faire risquer à des malades les dangers d'une médication, si minimes soient-ils, avec des médicaments dont le rôle abortif reste à démontrer.

C'est peut-être pour ces raisons que la plupart des syphiligraphes font aujourd'hui le traitement abortif seulement quand la syphilis s'est déclarée, quand le chancre est apparu, que les tréponèmes ont été constatés à l'examen microscopique et que la réaction de Wassermann est encore négative. La plupart disent faire œuvre d'abortion, quand ils commencent à soigner le malade dans les premiers jours du chancre, avant que la réaction de Wassermann soit devenue positive,

avant que l'infection générale de l'organisme soit un fait accompli.

Tout en admettant cette conception pour une syphilis déjà déclarée, conception pour laquelle le mot de « guérison » conviendrait mieux que celui d'abortion, nous nous proposons de démontrer que l'abortion vraie de la syphilis est réalisable avec les moyens thérapeutiques dont nous disposons aujourd'hui. Quant à l'opportunité du traitement abortif, nous prouverons que c'est un devoir de l'appliquer chaque fois qu'un individu a été exposé à une contamination certaine. Les chances d'inoculation positive, ainsi que nos statistiques le prouveront, sont énormes pour ne pas dire absolues, chaque fois qu'un individu s'expose à une pareille contamination. Et vouloir attendre l'apparition du chancre pour instituer ensuite le traitement, c'est risquer parfois l'infection générale qui sera autrement difficile à soigner, et parfois impossible à guérir radicalement, même en employant le traitement le plus énergique.

Malgré l'énorme progrès réalisé dans la thérapeutique antisyphilitique dans ces dernières années, la syphilis favorisée par la guerre n'a pas moins continué d'augmenter et de faire des ravages. Il est temps d'envisager et de prendre en considération tous les moyens qui puissent aider à enrayer ce terrible fléau et, pour notre part, nous croyons que l'introduction systématique du traitement abortif pendant la période d'incubation est susceptible de rendre d'énormes services.

CHAPITRE II

L'ABORTION DE LA SYPHILIS AVANT L'ARSENOBENZOL

1. — *Abortion par suppression du chancre*

On disait autrefois que la syphilis ne s'attrape qu'une seule fois, que tout individu qui a eu une fois un chancre syphilitique, ne verra plus jamais de sa vie un deuxième chancre. Aujourd'hui, cette conception a changée. Les cas de réinfection syphilitique, publiés depuis que nous possédons l'arsenobenzol, n'ont fait que se multiplier. L'observation publiée par Milian en 1910 a été suivie depuis de beaucoup d'autres, où la réinfection est indiscutablement certaine. Et ces observations cliniques, en démolissant le vieil aphorisme que la syphilis ne se double pas, nous ont prouvé une chose capitale : que la syphilis peut guérir radicalement.

Si parmi ces observations de guérison on trouve quelques-unes dont le traitement a été commencé à la période secondaire, la plupart d'entre elles sont des cas de chancres jeunes à réaction de Wassermann encore négative. C'est dans ces cas que, par un traitement énergique à l'arsenobenzol ou ses dérivés, on arrive à ce que l'on a l'habitude d'appeler : l'abortion de la syphilis.

Mais, ce n'est pas seulement depuis que l'arsenobenzol est apparu que les syphiligraphes ont été hantés par l'idée de l'abortion. Comme la syphilis débute toujours par une lésion locale, parfois unique, il était bien naturel de songer à la destruction de cette lésion, avec l'espoir de pouvoir

ainsi empêcher le développement ultérieur de tout le cortège des accidents syphilitiques.

Nous ne nous arrêterons pas longtemps sur les discussions qui ont eu lieu avant que l'entité du chancre syphilitique ait été établie. Nous dirons seulement que la cautérisation est signalée dans les livres des plus anciens syphiligraphes. Hunter, qui était identiste, acceptait l'hypothèse de l'infection de l'organisme par le chancre primitif et recommandait la destruction du chancre comme le meilleur traitement qu'on puisse lui appliquer ; mais, n'étant pas sûr d'empêcher ainsi l'infection générale d'une façon permanente, il préconisait en même temps un traitement interne.

Ricord, admettant que le chancre est au début une lésion locale, a été un des plus ardents défenseurs de la cautérisation comme moyen d'abortion. Dans ses « Lettres sur la syphilis » (1), après une argumentation serrée en faveur de la cautérisation, il arrive à ces conclusions :

« Le chancre est au début une affection absolument « locale.

« Le chancre peut guérir spontanément ou par un traitement local.

« Ce n'est qu'après un certain temps de durée que les « chancres affectent telle ou telle forme plus ou moins « fâcheuse et qu'ils peuvent produire des accidents de voisinage ou à distance.

« Si on détruit les chancres de bonne heure, si on leur « applique un traitement abortif dans les premiers moments « de leur existence, du 1^{er} au 4^e ou 5^e jour de leur apparition, « on se met presque à coup sûr à l'abri des accidents. »

Mais nous ferons remarquer que cette conception du chancre s'appliquait aussi bien au chancre syphilitique qu'au chancre mou. A l'époque où Ricord écrivait ses « Lettres sur

1. *Lettres sur la syphilis*, Paris 1851.

la syphilis » et faisait ses « Leçons sur le chancre » ⁽¹⁾, il repoussait en même temps la théorie dualiste. Il appliquait le traitement abortif au moyen du thermocautère, aussi bien au chancre mou qu'au chancre syphilitique. Seul le chancre induré n'était pas, d'après lui, susceptible d'un pareil traitement, car l'induration traduisait une infection générale déjà produite. On voit facilement le point faible de cette conception, d'autant plus que Ricord comptait l'âge du chancre non pas à partir du moment où le malade s'est aperçu de son apparition, mais à partir du moment contagieux. La plupart des chancres ainsi cautérisés étaient des chancres mous, ce qui expliquait les bons résultats qu'il obtenait au point de vue abortif, mais, d'autre part, que d'arguments solides pour les adversaires de cette méthode !

Plus tard, lorsque Ricord adopta et professa la théorie dualiste, il persista à regarder le chancre syphilitique comme une lésion locale et préconisa le traitement abortif, en recommandant la cautérisation ou l'excision du chancre pour prévenir l'infection générale.

Nous ne suivrons pas ici toutes les publications qui ont été faites à ce moment et qui n'ont aujourd'hui qu'un intérêt secondaire. Nous dirons seulement que, vu les résultats obtenus par la suppression du chancre, la question de l'abortion de la syphilis par cautérisation ou excision semblait être résolue négativement, et Julien dans son *Traité des maladies vénériennes* résumait ainsi en 1878 l'opinion à laquelle s'étaient rangés la plupart des syphiligraphes :

« Quand le chancre a paru, toute tentative d'abortion
« doit être condamnée ; ce n'est pas qu'on ne puisse arriver
« dans quelques cas à supprimer l'ulcère au prix d'une perte
« de substance plus ou moins considérable, mais la vérole
« n'en existe pas moins. »

1. *Leçons sur le chancre*, Paris 1858.

En 1877, un travail d'Auspitz et Unna (1) pose à nouveau la question, en soutenant que la théorie de l'infection immédiate, se produisant pendant la période d'incubation, n'est pas exacte. Si le chancre était la première manifestation d'une infection générale, on ne s'expliquerait pas pourquoi il se produit toujours au point contaminé. « De plus, il faudrait
« donc admettre que le virus traverse une première fois tout
« le système lymphatique sans y amener des modifications
« apparentes, puis produit une sclérose au niveau du point
« contaminé et c'est seulement après l'apparition de cette
« sclérose que se montrerait l'adénopathie symptomatique
« d'un deuxième passage du virus dans le système lymphatique. »

D'autre part, les anatomo-pathologistes sont venus éclairer un peu le processus suivi par l'infection.

Pour Cornil, « le virus inséré dans un point de la peau
« resterait là un certain temps sans une autre action que de
« modifier de proche en proche les cellules qui sont en relations de voisinage avec lui et de les préparer lentement à
« l'hyperplasie qui constitue bientôt le chancre ». Ensuite, le virus va envahir l'organisme par la voie lymphatique.
« Un ganglion se tuméfie, puis plusieurs, et ces glandes
« arrêtent pendant un certain temps la diffusion, la généralisation des produits morbides et des humeurs. »

En 1884, Pontoppidan rapportait au Congrès de Copenhague un des premiers cas d'auto-inoculation de chancre syphilitique.

PONTOPPIDAN : *Auto-inoculation de chancre syphilitique.*

« Malade porteur d'un chancre induré du frein, récent. On lui fait trois auto-inoculations. Aucun changement au point d'inoculation jusqu'au 12^e jour, mais à ce moment apparaissent des taches à peine surélevées, rouges, de la

1. Auspitz et Unna, *Vierteljahrsschrift für Dermatologic and Syphilis*, 1877.

gros seur d'une tête d'épingle. Au 19^e jour les taches deviennent des papules surélevées de la grosseur d'un pois et se transforment en pustules qui se recouvrent de croûtes ; à ce moment apparaît une éruption spécifique maculo-papuleuse.

« Les papules d'inoculation atteignent leur acmé le 32^e jour, le 36^e les croûtes tombent, les papules s'aplanissent, le 52^e jour elles sont effacées, pâlies, mais encore appréciables, le malade était soumis au traitement mercuriel depuis le 26^e jour.

« A noter aussi qu'une deuxième tentative de réinfection avait été tentée sur le malade au 28^e jour, sans résultat. »

Malgré les observations de Pontoppidan, Roux et Metchnikoff, dans leur premier mémoire sur la syphilis expérimentale (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1903) affirmaient que l'immunité était acquise peu de jours après la première inoculation syphilitique, et Salmon écrivait en 1904 : « Après l'inoculation de la vérole, la réinoculation est impossible, « aussi bien avant qu'après l'apparition du chancre. »

En 1904 et 1905, M. Queyrat apporte à la Société Médicale des Hôpitaux une série d'observations rigoureusement contrôlées, prouvant la réinoculation possible du chancre syphilitique au porteur, et montre que parmi les conditions indispensables à la réussite d'une auto-inoculation, il y en a une qui est à retenir :

« Il faut que le chancre soit jeune, les faits actuels « semblent donner comme limite le 11^e jour, le 14^e jour. »

Enfin, en 1905, Roux et Metchnikoff, qui croyaient d'abord que l'immunité était acquise peu de jours après la première inoculation, obtiennent des auto-inoculations de chancre syphilitique au singe, et montrent ainsi expérimentalement que l'état réfractaire à une seconde infection commence seulement quelque temps après l'éclosion du chancre ; les réino-

culations réussissent quand elles sont faites les dix premiers jours du chancre.

Ces expériences furent complétées par Finger et Landsteiner, par Neiser et ses collaborateurs, et de cet ensemble de recherches cliniques et expérimentales on est arrivé à la conclusion qu'aussi bien chez l'homme que chez les singes, il n'existe pas encore à l'apparition du chancre une immunité absolue. Cette immunité, qui ne peut être que le résultat de l'infection générale de l'organisme, fait son apparition à partir du 10^e-15^e jour du chancre, en même temps que la réaction de Wassermann — réaction d'infection qui accompagne l'immunité — commence à devenir positive.

A la lumière de ces connaissances cliniques et expérimentales on peut comprendre la possibilité de l'abortion par la suppression du chancre, et si à l'époque où l'excision se pratiquait couramment on avait publié de nombreux échecs, la cause de ces insuccès n'est pas difficile à trouver.

Aujourd'hui quand nous connaissons l'agent pathogène de la syphilis, et que nos notions sur l'asepsie sont autrement rigoureuses qu'à l'époque où l'excision se pratiquait couramment, nous pouvons mieux interpréter ce qui a été fait alors. Le tréponème inoculé à un endroit de la peau pénètre plus ou moins profondément, le trajet lymphatique est plus ou moins pris suivant la durée du chancre, et l'excision ou la cautérisation peuvent dans certains cas être insuffisantes, même quand l'opération est faite dans les meilleures conditions d'asepsie. D'autre part, une excision suffisante peut, faute d'asepsie rigoureuse, réinoculer le tréponème. Ces deux ordres de faits suffisent amplement pour expliquer le grand nombre d'insuccès que l'on a publié.

Nous qui considérons le chancre syphilitique de quelques jours comme une lésion locale, nous concevons et nous admettons la possibilité de l'abortion de la syphilis par excision ou cautérisation du chancre, à condition que ces opéra-

tions arrivent à détruire tous les tréponèmes dans toute l'étendue du chancre, y compris une certaine étendue du trajet lymphatique. Bien entendu qu'une pareille opération n'est pas facile à réaliser, parce qu'il est matériellement impossible de déterminer la longueur du trajet lymphatique atteint. Et quelques tréponèmes oubliés, c'est l'évolution de la syphilis qui continue, l'apparition de l'adénite, l'envahissement progressif de tout l'organisme. Cet envahissement se traduira par l'apparition d'une réaction de Wassermann positive d'abord, de la roséole ensuite et de tout le cortège d'accidents secondaires qui feront leur apparition dans les délais classiques, malgré l'excision ou la cautérisation du foyer primitif.

Par conséquent, l'abortion de la syphilis dans les premiers jours de son apparition, par excision ou cautérisation du chancre, tout en étant dans les choses possibles, n'est pas moins un traitement peu pratique et incertain dans ses résultats.

2. *L'Abortion de la syphilis par le mercure*

Deux médicaments, le mercure et l'iodure de potassium, ont été longtemps les agents thérapeutiques les plus employés dans le traitement de la syphilis. Le premier était indiqué dans les accidents précoces, le second était surtout le médicament de choix dans les accidents tardifs de la syphilis.

Pour ce qui est de l'iodure de potassium, son action thérapeutique sur certains accidents tardifs de la syphilis est aujourd'hui généralement admise. Il donne parfois des résultats dignes d'être signalés, là où le mercure a échoué, et à ce titre il a rendu de précieux services. Quelques auteurs l'ont employé contre les accidents précoces de la syphilis, mais les résultats obtenus étant insignifiants l'iodure de potassium est resté un médicament adjuvant, réservé surtout à la période tertiaire et qui, même aujourd'hui, malgré les moyens thérapeutiques de beaucoup plus énergiques que nous possédons, peut être prescrit avec bénéfice pour le malade. Nous n'avons donc rien à dire de l'iodure de potassium comme médicament abortif.

Quant au mercure, il est passé par du bon et du mauvais temps, et une opinion juste est aujourd'hui formée sur ce précieux agent thérapeutique.

Le mercure a été employé contre la syphilis dès les premières années de son apparition. Les médecins arabes le prescrivaient depuis bien longtemps contre les affections de la peau et particulièrement contre la lèpre. Et comme la syphilis, à son apparition, frappait surtout par ses accidents cutanés, on fut conduit à employer le mercure dans le traitement de la vérole. Un emploi exagéré de ce médicament, suivi de nombreux accidents, a fait naître au sein des syphili-graphes des mercuristes et des antimercuristes.

Nous n'avons nullement l'intention de faire ici l'histo-

rique du mercure dans le traitement de la syphilis. Nous dirons seulement qu'avant l'arsenobenzol, le mercure étant incontestablement le seul médicament capable de faire disparaître le plus vite les accidents syphilitiques, c'était tout naturel que ce fussent les « mercuristes » qui l'emportassent, d'autant plus que l'on avait fini par savoir le manipuler.

Mais ce qui nous intéresse particulièrement, c'est de savoir si le mercure sous les formes chimiques employées actuellement en thérapeutique peut faire avorter la syphilis, s'il est un médicament abortif.

A cette question nous nous croyons autorisé par la clinique de répondre qu'actuellement le mercure employé sous n'importe quelle forme, quelle que soit la voie d'introduction dont on se sert, ne peut pas réaliser l'avortion, à part quelques rares, trop rares exceptions. Car c'est courant de voir des malades qui, soignés par le mercure dans les premiers jours du chancre, présentent des accidents secondaires survenus dans les délais habituels. Ces accidents peuvent parfois être atténués dans leur manifestation, mais ils n'existent pas moins, et prouvent ainsi l'impossibilité pour le mercure d'empêcher l'infection générale de se produire.

Et pourtant, le mercure doit être considéré comme un tréponémicide assez puissant. Son action sur les accidents présents de la syphilis, la disparition des tréponèmes des plaies syphilitiques à la suite de plusieurs injections mercurielles, l'absence presque constante de tréponèmes dans les chancres qui ont subi une ou plusieurs applications de calomel, enfin les remarquables travaux de Roux et Metchnikoff sur la syphilis expérimentale, viennent à l'appui de notre affirmation. Et malgré ce pouvoir tréponémicide, le mercure ne peut pas faire avorter la syphilis, même quand le traitement prolongé a été institué tout à fait au début du chancre. Tout ce que l'on peut espérer de lui, c'est d'obtenir dans un certain nombre de cas, par un traitement prolongé de plu-

sieurs années, une atténuation de la syphilis, un ralentissement de son évolution, une diminution de sa gravité.

Les cliniciens d'autrefois avaient bien étudié cette action du mercure sur l'évolution de la syphilis et quand la pratique de l'avortion par suppression du chancre ne semblait pas se réaliser, au lieu du traitement opportuniste préconisé par un certain nombre de syphiligraphes, une nouvelle conception de l'avortion est apparue.

Oui, c'est vrai, le mercure ne guérit pas la syphilis radicalement, mais bien administré il n'est pas moins intéressant par ses résultats. Il enraye la syphilis, il empêche souvent de nouveaux accidents de se produire et presque toujours il diminue d'une façon considérable sa gravité. Et n'est-ce pas une véritable œuvre d'avortion que celle réalisée avec un traitement convenablement suivi ? Le professeur Fournier a été le représentant le plus éminent de cette thèse qui, logique pour l'époque, a fini d'ailleurs par triompher. Aujourd'hui, bien entendu, on ne se contente plus de cette interprétation de l'avortion, car on peut faire mieux, mais nous devons reconnaître qu'au moment où le mercure était le médicament le plus énergique dont on disposait contre la syphilis, c'était un énorme progrès que celui réalisé par l'introduction du traitement systématique de la syphilis.

Le mercure peut-il réaliser l'avortion vraie, telle que nous l'avons définie au début de notre thèse ?

En 1906, Roux et Metchnikoff, à la suite d'une série d'expériences sur la syphilis expérimentale du singe, affirmaient qu'on peut empêcher la syphilis d'éclore, si quelques heures après la contamination on frictionne la région contaminée avec la pommade au calomel au tiers. Cette pratique appliquée à l'homme a donné naissance à une vive discussion et des cas contradictoires ont été publiés.

Les nombreuses expériences de Roux et Metchnikoff sont, d'après nous, assez concluantes et l'emploi sur une

grande échelle de ce procédé dans certaines armées alliées, au cours de la guerre, viendrait à l'appui de ces expériences. La pommade au calomel au tiers est incontestablement un tréponémicide assez puissant. Mais cette action tréponémicide est une action d'antisepsie purement locale qui, croyons-nous, peut être réalisée par n'importe quel autre antiseptique tréponémicide *in vitro*, à condition que cette antisepsie soit faite à temps. D'ailleurs, Roux et Matchnikoff disent que l'application locale de la pommade au calomel doit être faite quelques heures, 24 heures tout au plus, après la contamination. D'autre part, si l'on prend en considération la difficulté de faire pénétrer la pommade dans tous les plis d'un vagin, quand il s'agit d'une femme qui vient d'être contaminée, ou bien la multitude et la dissémination des portes d'entrées, — car, nous le répétons, l'action du calomel est une action purement locale et directe, — il faut alors reconnaître le peu de pratique et l'insuffisance d'un pareil traitement abortif.

Le mercure administré comme traitement général pendant la période d'incubation, empêche-t-il la syphilis d'éclorre ?

A cette question nous répondrons par deux observations, toutes les deux également intéressantes par leur précision scientifique.

La première, publié par Belhomme, en 1864, dans le *Bulletin de la Société des Sciences Médicales de Lyon* :

« 5 octobre 1859. — Malade sans aucun antécédent syphilitique. Inoculation au bras droit de virus pris sur un chancre syphilitique.

« 6 octobre. — Nouvelle inoculation au bras.

« 11 octobre. — Nouvelle inoculation au bras.

« 13 octobre. — Nouvelle inoculation au bras.

« Continue à prendre cinq centigrammes de proto-iodure depuis le commencement d'octobre,

« 10 novembre. — Au niveau d'une des piqûres, rougeur et prurit.

« 12 novembre. — Une nouvelle rougeur se montre. Ces plaques rouges forment une saillie manifeste, elles desquamement et sont entourées d'une collerette circulaire.

« 22 novembre. — La desquamation a laissé au-dessous d'elle un épiderme de nouvelle formation rose très pâle. Au centre existe un petit point brunâtre dû à de la sérosité mêlée à un peu de sang coagulé, le tout formant une petite croûte.

« 6 décembre. — Les plaques d'inoculation sont remplacées par des taches brunes exactement arrondies.

« 10 décembre. — Trois ulcérations arrondies, taillées à pic, sur la poitrine.

« En avril, papules cuivrées sur les membres supérieurs adénopathie cervicale, alopecie depuis un mois, iritis intense de l'œil gauche. »

La deuxième observation, plus récente, a été publiée par M. Joltrain, dans les *Annales des Maladies vénériennes*, en 1911 :

« *Observation.* — R. L..., âgé de 22 ans, présente depuis l'âge de 18 ans environ des exostoses siégeant, l'une à l'occiput, l'autre à la partie antérieure du thorax. Leur augmentation fut progressive

« On ne trouve rien à signaler de particulier dans ses antécédents héréditaires

« Cependant, l'allure clinique des exostoses avait fait penser à son médecin, qu'il s'agissait peut-être d'exostoses syphilitiques et on l'avait soumis au traitement mercuriel (18 injections intra-musculaires de benzoate de mercure).

« Il avait cessé depuis douze jours environ lorsqu'il présenta sur la verge deux chancres indurés. Lorsque nous avons vu le malade, le doute n'était pas permis. D'ailleurs, les deux chancres, qui siégeaient dans le sillon balano-préputial, conte-

naient des tréponèmes en grande quantité.

« Le malade fut de nouveau soumis au mercure, l'état général assez mauvais dans lequel il se trouvait l'ayant fait abandonner. Une roséole, des syphilis papuleuses se montrèrent et actuellement le malade a des plaques muqueuses.

« Son état général est assez précaire. Le malade tousse. Le sommet droit du poumon présente de la submatité, . . . cet ensemble symptomatique paraît en faveur de la tuberculose, à laquelle on rattache alors les diverses exostoses qu'il présente.

« Le point le plus intéressant de cette histoire clinique est de constater que la syphilis a pu être contractée alors que le malade suivait, pour une autre raison, un traitement mercuriel par les sels solubles. »

Ces deux observations, d'une précision expérimentale et clinique rigoureuse, jugent le mercure et nous donnent le droit de conclure que les sels mercuriels administrés comme traitement général, pendant la période d'incubation, n'empêchent pas la syphilis d'éclore.

CHAPITRE III

L'ARSENIC DANS LA THÉRAPEUTIQUE ANTISYPHILITIQUE

Si le mercure et l'iodure de potassium étaient, avant la découverte de l'arsenobenzol, les deux agents thérapeutiques les plus employés dans le traitement de la syphilis, les praticiens d'autrefois s'étaient adressés aussi à l'arsenic.

C'est au début du XIX^e siècle que Bunsen, Hering, Hettig préconisent l'arsenic associé au bromure de potassium, dans le traitement de la vérole.

Donovan (1838) réalise une médication triple en associant dans une même liqueur l'iodure de potassium avec l'iodure d'arsenic et le bi-iodure de mercure.

Hunt d'abord (1852), Savignac ensuite (1870), discutent l'action thérapeutique de l'arsenic comparativement au mercure et tous les deux donnent la préférence à ce dernier pour le traitement de la syphilis.

Ricord, Fournier, Mauriac, prescrivaient aussi de l'arsenic, mais comme adjuvant, sous forme d'arséniate de soude ou de bains arsenicaux, dirigé surtout contre des manifestations particulières (anémies ou dermatoses), en le considérant d'ailleurs, plus comme un tonique que comme un spécifique.

C'est aux travaux d'Armand Gautier que l'on doit, pour une grande part, le progrès réalisé plus tard dans la thérapeutique antisypilitique. Car, indiscutablement, c'est l'introduction dans la thérapeutique des arsenicaux organiques qui a été le point de départ de toutes ces belles recherches qui ont abouti à la chimiothérapie actuelle de la syphilis. C'est en créant des composés organiques, où l'arsenic avait perdu sa toxicité tout en gardant son pouvoir thérapeutique, que ce

corps est devenu plus facile à manipuler, l'expérimentation est devenue plus aisée, moins dangereuse, et la voie ainsi ouverte ne demandait plus qu'à être suivie.

Armand Gautier a créé le cacodylate que Brocq emploie en 1901 pour soigner et guérir des accidents syphilitiques qui étaient rebelles à un traitement mercuriel intensif.

Plus tard, Milian emploie l'arseniate de soude à haute dose (cinq à dix centigrammes par jour pendant 15 jours).

En 1907, Salmon eut l'idée d'employer dans le traitement de la syphilis l'atoxyl, qui a été découvert par Béchamp en 1863. Ce médicament fut employé d'abord par Thomas, médecin anglais, dans la maladie du sommeil, et Salmon, se basant sur certaines analogies entre les tripanosomiasés et les spirilloses, essaye l'atoxyl à doses massives (0 gr. 50 à 0 gr. 80) dans la syphilis. Malgré les merveilleux résultats obtenus, l'atoxyl a eu une courte carrière dans la thérapeutique anti-syphilitique, à cause des accidents toxiques graves qui se sont produits à la suite, — cas de morts et surtout accidents oculaires (amauroses). Mais le court passage de ce corps dans la thérapeutique a été suffisant pour élargir la voie déjà ouverte par le cacodylate, et de montrer aux chimistes et aux thérapeutes le chemin qu'il fallait suivre.

Des travaux entrepris parallèlement en France et en Allemagne est sortie toute une série de composés organiques de l'arsenic, qui ont été essayés dans le traitement de la syphilis. Nous citerons pour mémoire : l'arscétine, obtenue en acétylant l'atoxyl, plus maniable que ce dernier, mais encore trop toxique ; l'énésol (anilarsinate de mercure), l'arsenophénylglycine, l'arsenophénol, le tetrachloro et tetrabromoarsenophénol, l'iodarsenoamidophénol, l'acétaminoarsenophénol, enfin le benzosulfone paraaminophényl arsinate de soude ou Hectine de Mouneyrat, étudié en clinique dès 1908, par M. Balzer, et le dichlorhydrate de dioxydiamido-arsenobenzol ou 606 d'Ehrlich.

De toute cette série de composés organiques de l'arsenic, les deux derniers seulement retiendront notre attention. Le premier pour les travaux de M. Hallopeau, qui l'avait essayé dans le traitement abortif de la syphilis en injections sous-cutanées autour du chancre ; le deuxième, le 606 ou arsénobenzol, qui, avec ses dérivés (novarsénobenzol, luargol, sulfarsénol) est aujourd'hui le seul médicament capable de réaliser l'abortion de la syphilis, aussi bien avant l'apparition du chancre, pendant la période d'incubation, que dans les premiers jours du chancre, avant que la réaction de Wassermann soit devenue positive.

C'est M. Balzer qui avait employé pour la première fois l'hectine, dans le traitement de la syphilis. Il prescrivait tous les deux jours, puis tous les jours, une injection de 0 gr. 10 (ampoules A) ou de 0 gr. 20 (ampoules B), en conseillant de ne pas dépasser ces doses. Il faisait poursuivre la cure jusqu'à un total de 2 à 3 grammes. L'hectine ainsi administrée ne peut pas réaliser l'abortion de la syphilis, et ne présente pas une grande supériorité au traitement mercuriel. On peut à la rigueur conseiller ce traitement comme adjuvant ou comme traitement d'entretien là où l'on hésite à faire l'injection intraveineuse, mais il ne peut jamais être prescrit dans les cas où il faut frapper vite et fort, au risque de ne jamais arriver au résultat escompté.

Notre maître, M. le Dr Guénot⁽¹⁾, a eu l'idée d'employer des doses massives d'hectine, et les résultats qu'il a obtenus n'ont pas été de beaucoup supérieurs à ceux que l'on avait avec des doses moins fortes. Sur 12 syphilitiques qu'il a soignés par l'hectine à l'époque du chancre, neuf présentèrent des accidents secondaires dans les délais normaux. La quantité totale d'hectine injectée était d'environ trois grammes et la dose moyenne de 0 gr. 50 par injection.

L'hectine employée comme traitement général de la

1. L. Guénot, *Thèse*, Paris, 1912

syphilis doit donc être considérée comme une médication médiocre, et ce n'est pas à un pareil traitement qu'il faut recourir quand il s'agit de soigner une syphilis jeune. Que ce soit des doses moyennes ou des doses fortes que l'on emploie, l'héctine ne peut pas réaliser l'avortion, ne peut pas empêcher l'infection générale de se produire, les accidents secondaires d'apparaître.

Quant à l'avortion de la syphilis par l'héctine employée en injection sous le chancre, ainsi que l'avait préconisé M. Hallopeau, nous citerons les conclusions auxquelles est arrivé le Dr Guénot qui avait fait usage de cette méthode :

« A plusieurs malades nous avons fait des injections
« localement sous le chancre, la cicatrisation est ainsi plus
« rapide, mais la douleur est assez vive et il se produit pres-
« que toujours un œdème plus ou moins considérable. Aussi
« les malades nous ont-ils toujours refusé de se laisser faire
« plus de deux ou trois de ces injections. C'est pourquoi il
« nous semble impossible de réaliser dans la pratique le trai-
« tement abortif d'Hallopeau (injections locales quotidien-
« nes de 0 gr. 20-gr. 30, pendant 30 jours), trop douloureux
« et obligeant le malade à venir tous les jours. »

On voit, par ces conclusions, l'impossibilité de réaliser l'avortion d'une syphilis déclarée en ayant recours à l'héctine.

Reste le 606 d'Ehrlich et ses dérivés (914, Lurogol, Sulfarsenol), qui sont indiscutablement des médicaments des plus énergiques, et qui sont les seuls capables de réaliser l'avortion de la syphilis, quand ils sont administrés par voie intraveineuse et à dose suffisante, soit pendant la période d'incubation, soit dans les premiers jours du chancre, avant que la réaction de Wassermann soit devenue positive.

L'emploi de l'arsenobenzol, qui remonte aujourd'hui à plus de dix ans, offre un ensemble d'observations suffisamment nombreuses pour juger ce médicament. Nous n'exposons pas d'une façon détaillée l'action merveilleuse du 606

sur la cicatrisation des accidents cutanés ou muqueux et son action, non moins remarquable, sur certaines lésions viscérales produites par la syphilis. Dans la grande, très grande majorité des cas, le 606 bien administré donne des résultats incontestablement supérieurs à tout ce que l'on était habitué à voir avec n'importe quelle autre thérapeutique antisyphilitique. On peut dire, sans exagérer, que le 606 a modifié l'évolution clinique de la syphilis au point de la rendre méconnaissable aux yeux des vieux cliniciens d'autrefois.

Mais, ce qui nous intéresse particulièrement c'est de savoir si l'arsenobenzol peut réaliser l'abortion de la syphilis, et d'une façon générale si le 606 guérit la syphilis.

A cette question capitale, les observations de plus de 7.000 malades soignés depuis 1911 par le 606 et ses dérivés, dans le service de notre maître, M. le Docteur L. Fournier, nous ont permis de nous faire une opinion qui nous semble être juste et qui est la suivante :

a) Si le traitement par l'arsenobenzol ou un de ses dérivés est commencé soit pendant la période d'incubation, soit pendant les dix premiers jours du chancre quand la réaction de Wassermann est encore négative, on arrive toujours — à de rares exceptions près, que nous discuterons plus loin — à l'abortion de la syphilis ou à sa guérison, si la syphilis est déjà déclarée ;

b) Si le traitement, toujours par l'arsenobenzol, est commencé une fois que l'infection générale est faite, on arrive parfois à la guérison radicale de la syphilis ; d'autres fois on blanchit le malade et par un traitement suivi on empêche de nouveaux accidents, — la seule manifestation de la syphilis non guérie étant une réaction de Wassermann plus ou moins positive, — enfin, dans certains cas, le traitement le mieux fait n'empêche pas des accidents tardifs graves de se produire.

Nous discuterons dans le chapitre suivant cette diffé-

rence dans l'évolution d'une syphilis, une fois que l'infection générale s'est produite et qui, d'après nous, est le résultat des tréponèmes de races différentes. Mais nous retiendrons cette remarque qui est confirmée par de nombreuses observations :

Chaque fois qu'une syphilis est soignée par le 606, soit pendant la période d'incubation, soit dans les premiers jours du chancre, on arrive toujours à la guérison radicale de la syphilis. D'où l'immense intérêt, aussi bien individuel que collectif, de soigner la syphilis le plus tôt possible, et, quand on se trouve en présence d'une contamination certaine, de soigner le malade pendant la période d'incubation.

CHAPITRE IV

ABORTION ET RACES DE TRÉPONÈMES

En 1905, Schaudin, en examinant des frottis de chancres syphilitiques, découvre le tréponème qui a été revu depuis dans toutes les lésions syphilitiques et considéré comme l'agent pathogène de la syphilis.

Le *treponema pallidum* est un protozoaire spiralé, ayant 6 à 14 μ de long, et moins d'un quart de μ de large. Il présente une dizaine de tours de spire réguliers et serrés les uns contre les autres. Noghucci prétend avoir obtenu des cultures de tréponèmes qui seraient pathogènes pour les animaux réceptifs. De nombreux autres bactériologistes, qui avaient suivi les mêmes techniques que celles indiquées par Noghucci, ne sont pas arrivés aux mêmes résultats. La possibilité de cultiver le tréponème *in vitro* est encore dans le domaine de la recherche.

Dans un travail récent sur le tréponème de la paralysie générale (¹), C. Levaditi et A. Marie, se basant sur des considérations cliniques et expérimentales, divisent les tréponèmes en dermatropes et neurotropes.

La question de deux ou peut-être même de plusieurs races de tréponèmes, qui est beaucoup discutée aujourd'hui, ne pourra être définitivement résolue que le jour où la culture *in vitro* sera facile à réaliser. Ce n'est qu'alors que le laboratoire viendra confirmer les suppositions d'aujourd'hui, et qu'on pourra isoler et cultiver des para-tréponèmes, comme nous avons maintenant des para-typhiques.

L'observation clinique a depuis longtemps établi une

1. *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XXXIII, nov. 1919.

différence dans l'évolution de la syphilis suivant l'intensité des lésions muqueuses ou cutanées. Le professeur Fournier avait attiré l'attention sur la façon bénigne dont débute et évolue la syphilis chez les futurs paralytiques généraux et tabétiques.

C. Levaditi et A. Marie ont rassemblé dans leur remarquable mémoire, que nous avons cité plus haut, des observations cliniques qui tendent à prouver que « le même virus, « puisé à la même source, provoque tôt ou tard, chez des « sujets n'offrant aucun lien de parenté, des lésions nerveuses, tabès ou paralysie générale », quand l'infection se fait à une source de tréponèmes neurotropes.

Quand on a vu et suivi un grand nombre de syphilitiques, on ne peut pas ne pas être frappé par la systématisation des lésions produites par le tréponème, en dehors de toute question de réaction individuelle. Evidemment, chaque individu peut réagir à sa façon, jusqu'à un certain degré, à l'infection syphilitique. Mais il n'est pas moins vrai que, ayant vu beaucoup de malades, on finit par être frappé par une systématisation des lésions syphilitiques.

Tels individus manifesteront leur syphilis par des lésions cutanées ou muqueuses intenses ; d'autres n'auront jamais d'accidents sérieux ; d'autres ne présenteront longtemps aucune lésion muqueuse ou cutanée, et manifesteront leur syphilis par une lésion viscérale survenue à une plus ou moins longue échéance après le chancre. Tels malades ne présenteront jamais rien, le chancre même dans un certain nombre de cas passera inaperçu, mais feront plus tard du tabès ou de la paralysie générale, certains d'entre eux malgré le traitement suivi ; d'autres enfin feront d'emblée dans leur première ou deuxième année de syphilis des accidents nerveux graves, sans avoir eu des lésions cutanées ou muqueuses intenses.

Si dans ses grandes lignes la syphilis se ressemble et est unique dans son évolution, étudiée de plus près, elle n'a

qu'un seul lien commun, le chancre qui, d'après Levaditi et Marie, serait chez le lapin cliniquement et histologiquement différent suivant qu'il s'agit d'un tréponème dermatrope ou neurotrope. Mais à partir du 15^e jour en moyenne après l'apparition du chancre, suivant telle ou telle variété de tréponèmes, nous aurons des syphilis qui seront différentes dans leurs évolutions et par leurs manifestations pathologiques. En d'autres mots, la syphilis est unique tant qu'il s'agit d'une « syphilis maladie-locale », c'est-à-dire pendant la période d'incubation et dans les 10 à 15 premiers jours du chancre. Mais une fois que l'infection générale est faite, nous n'avons plus une syphilis, mais des variétés de syphilis, dont les entités cliniques restent encore à déterminer, et qui sont les résultats de tréponèmes de races différentes.

Mais ce n'est pas seulement la variété des lésions observées chez les syphilitiques qui nous font croire à l'existence de races de tréponèmes. Si nous essayons de comprendre la pathogénie de la syphilis à la lumière de nos connaissances cliniques, sérologiques et expérimentales, nous arrivons aux mêmes conclusions.

Et, en effet, essayons de voir ce que devient le tréponème à partir du jour où par une effraction souvent microscopique il réussit à contaminer un individu. Inoculé à un endroit quelconque de la peau ou d'une muqueuse, le tréponème reste là pendant toute la période d'incubation et prépare l'hyperplasie des tissus qui vont constituer le chancre. Celui-ci une fois apparu, la syphilis est encore une maladie locale. L'appareil lymphatique est encore intact, l'adénite polyganglionnaire n'apparaît que vers le 12^e à 15^e jour après le chancre, la réaction de Wassermann est encore négative. Le passage du tréponème dans l'organisme de l'individu atteint se fait à travers les lymphatiques, et quand cette barrière a été franchie, l'adénite polyganglionnaire spécifique est constituée. Le tréponème, à travers les lymphatiques, finit par

envahir tout l'organisme, envahissement qui se traduira d'abord par l'apparition d'une réaction de Wassermann positive, par la roséole ensuite, dont l'intensité est peut-être en rapport avec la race de tréponème inoculé. En dernier lieu le tréponème finit par gagner quelque endroit retiré d'un organe que nous ignorons, — rate, moëlle osseuse, système nerveux, appareil génital —, endroit qui est sûrement en rapport avec la race de tréponème et d'où, à des intervalles plus ou moins espacés, suivant le tréponème, l'état général du malade et le traitement suivi, il fera des sorties offensives qui se traduiront par des accidents plus ou moins graves. M. Jeanselme, dans une de ses leçons cliniques, définit la syphilis au point de vue évolutif : « une spirochetose chronique à poussées successives. »

Nous appellerons « organotropie spécifique » la propriété que présente le tréponème de se retirer, après l'infection générale, dans un endroit ignoré de l'organisme infecté, endroit qui est en rapport direct avec la race de tréponème inoculé. Là, il peut parfois rester à l'abri des agents thérapeutiques les plus énergiques, faire des sorties offensives plus ou moins graves, et déterminer à la longue des accidents locaux. Les tréponèmes doivent très probablement différer entre eux par cette organotropie spécifique, car non seulement les lésions tardives de la syphilis nous le font supposer, mais aussi la façon dont une syphilis évolue sous l'influence du traitement arsenical nous font diviser les tréponèmes suivant cette organotropie. Car, que devient une syphilis qui a été soumise au traitement arsenical ?

Si le malade a été soigné par des injections intraveineuses d'arsenobenzol ou de ses dérivés dans les premiers jours du chancre, avant que la réaction de Wassermann soit devenue positive, il guérit de sa syphilis avec une seule série d'injections intraveineuses. Ce que nous disons est la règle qui est presque toujours confirmée, sauf quelques rares excep-

tions que nous discuterons plus loin. La réaction de Wassermann continue à rester négative et le malade non seulement ne présente jamais aucun accident, mais peut attraper une nouvelle syphilis qui confirme la guérison de la première.

Ces observations nous conduisent à une première conclusion qui est la suivante : L'arsenorésistance primitive du tréponème n'existe pas.

Levaditi et Marie arrivent à la même conclusion, malgré l'inefficacité du traitement arsenical chez les paralytiques généraux et chez les tabétiques. Car les lapins infectés avec le virus neurotrope ont guéri aussi bien que les animaux porteurs de virus dermatrope, par une injection intraveineuse d'arsenobenzol.

Si le traitement, toujours par les arsenobenzols, a été commencé quand la réaction de Wassermann est déjà positive, la syphilis présentera une évolution différente, non pas tant en rapport avec l'individu, mais surtout avec la race de tréponème et, pour être plus exact, avec l'organotropie spécifique de ce tréponème.

S'il s'agit d'un tréponème dont l'organotropie spécifique n'est pas un obstacle à la pénétration de l'agent thérapeutique, — qui dans l'espèce ne peut être qu'une forme de l'arsenobenzol —, en d'autres mots, si après l'infection générale de l'organisme le tréponème se retire dans un endroit quelconque que nous ignorons, mais où l'arsenic peut aller l'atteindre, nous obtiendrons dans ce cas, par un traitement bien conduit et rien qu'à l'arsenobenzol, la guérison de la syphilis. La réaction de Wassermann s'atténuera d'abord, pour devenir négative ensuite, elle continuera à rester négative en dehors de tout traitement et prouvera ainsi la stérilisation de l'organisme infecté, la guérison radicale de la syphilis, guérison que, dans quelques cas, nous avons vue confirmée par une réinfection certaine.

Si, au contraire, l'organotropie spécifique du tréponème

est un obstacle à la pénétration de l'arsenic, si le tréponème se retire dans un endroit où l'arsenic n'arrive pas à le toucher, — et l'organotropie nerveuse semble être le type de l'organotropie arsenorésistante, sans être la seule, — on arrivera toujours à la cicatrisation des accidents cutanés ou muqueux, parce que le tréponème, accessible dans ces endroits, n'est pas arsenorésistant. Les malades seront rapidement blanchis, mais, malgré le traitement le plus énergique, on n'arrivera pas à la stérilisation complète. La réaction de Wassermann restera positive, car le tréponème retiré dans son enceinte fortifiée, où aucun traitement n'arrive à l'atteindre, continuera à déterminer la production des anticorps dans le torrent circulatoire. Le malade ne fera pas d'accidents tant qu'il sera soumis à un traitement spécifique, mais dès qu'il ne sera plus sous l'influence de ce traitement, le tréponème toujours vivant pourra sortir et déterminer des accidents plus ou moins graves. Et conclusion plus importante encore à tirer : dans certains cas, malgré le traitement le plus énergique, le tréponème finira par produire des lésions à l'endroit où l'arsenic ne peut arriver à le toucher.

Et il ne s'agit pas dans ces cas d'un tréponème arsenorésistant, mais bien d'un tréponème dont l'organotropie spécifique est arsenorésistante. Car, comment expliquer d'abord la guérison des accidents cutanés ou muqueux, quand le malade est soumis au traitement arsenical, et avec cette guérison apparente l'impossibilité d'arriver à une réaction de Wassermann négative malgré le traitement le plus énergique, les rechutes qui surviennent parfois dès que l'on cesse le traitement, et finalement dans certains cas l'apparition des accidents graves que le traitement n'a pas empêchés et qui ne guériront pas quoi qu'on fasse.

Si certaines syphilis guérissent radicalement, même quand on commence le traitement à la période secondaire ; si d'autres syphilis, dont le traitement a été commencé quand

l'infection générale s'est déjà produite, ne guérissent jamais malgré le traitement le plus énergique ; si enfin toutes les syphilis, soignées par les arsenobenzols dans les premiers jours du chancre, guérissent toujours, nous ne voyons qu'une seule explication logique :

Dans le premier cas il s'agit d'un tréponème dont l'organotropie spécifique n'est pas un obstacle à la pénétration de l'arsenic ; dans le deuxième cas le tréponème a une organotropie arsenorésistante ; et, enfin, les deux catégories de tréponèmes, tant que l'arsenic peut les atteindre, ne sont pas arsenorésistants.

Ces constatations cliniques ne peuvent pas être expliquées par la réaction individuelle vis-à-vis du tréponème. Nous avons eu l'occasion de soigner des couples où il s'agissait du même tréponème, et mari et femme, soignés de la même façon, réagissaient d'une façon identique à l'infection syphilitique. Si la réaction de Wassermann devenait, sous l'influence du traitement, négative chez un des conjoints, elle l'était aussi chez l'autre. Si, au contraire, il s'agissait chez un des malades d'un tréponème à organotropie arsenorésistante, on n'arrivait pas plus vite chez l'un que chez l'autre à un Wassermann négatif.

De cet ensemble de considérations théoriques, quelles peuvent être les conclusions pratiques à tirer ?

Comme la « syphilis maladie-locale », c'est-à-dire pendant la période d'incubation et pendant les premiers jours du chancre, semble être une maladie unique, le traitement sera toujours le même, à quelques nuances près. A partir du 10^e jour en moyenne, après l'apparition du chancre, il n'y aura plus une syphilis, mais « des syphilis », dont les évolutions différentes sont les résultats de tréponèmes de races différentes et qui, naturellement, demanderont un traitement différent pour chaque malade. Il n'est plus possible aujourd'hui d'enfermer la thérapeutique antisiphilitique dans des

règles appliquées à tous les malades de la même façon. Il y a des malades qui guérissent avec une seule série d'injections intraveineuses d'arsenobenzol ou de ses dérivés ; d'autres qui guérissent au bout de quelques mois de traitement ; d'autres qui ne guérissent jamais et où la syphilis doit être envisagée comme une maladie chronique qui nécessite un traitement chronique.

Dans tous les cas, le contrôle de laboratoire est un aide indispensable dans la conduite du traitement et le pronostic de la syphilis.

CHAPITRE V

SURINFECTION SYPHILITIQUE ET ABORTION

Au vieux dogme de l'incurabilité de la syphilis, la conviction de sa guérison possible gagne des adeptes aussi bien parmi les médecins que dans le grand public. Mais si ceux qui croient à la guérison radicale de la syphilis augmentent en nombre et en autorité, il y en a encore peu qui savent, aussi bien parmi les médecins que parmi les malades, que, sans être guéri d'une première infection syphilitique, on peut attraper une deuxième. « La syphilis ne se double pas » est un aphorisme qui a encore cours, sinon quand on se considère guéri d'une première vérole, tout au moins quand elle ne l'est pas encore complètement.

Et pourtant, rien de plus faux que le restant de cette vieille conception. La surinfection existe et par son existence incontestable elle prouve qu'il y a des races de tréponèmes.

Nous avons eu l'occasion de suivre et de soigner un certain nombre de ces malades, et nous résumerons schématiquement en quoi consiste une surinfection.

Certains syphilitiques dont le traitement a été commencé soit à la période primaire, soit au moment de la roséole ou même plus tard, et dont la réaction de Wassermann a été atténuée sous l'influence du traitement, réexposés à une contamination certaine, peuvent attraper une nouvelle syphilis.

Cette deuxième vérole se traduira par un nouveau chancre survenu dans les délais classiques d'incubation. Si on remonte à la source de contamination, on trouve des accidents contagieux. La réaction de Wassermann, de faiblement positive qu'elle était avant l'apparition du chancre, deviendra

de plus en plus positive et traduira ainsi le passage de ce deuxième tréponème dans l'organisme déjà infecté. Enfin, la roséole souvent très atténuée fera son apparition et s'accompagnera de tout le cortège d'accidents secondaires.

Il faut faire une distinction entre la surinfection et la réinfection syphilitique. Quand on dit « réinfection », on suppose la guérison radicale de la première syphilis. La surinfection n'implique pas la guérison radicale, elle est possible dans les syphilis atténuées par le traitement ou par l'âge de la maladie, et qui au point de vue sérologique se traduisent par une réaction de Wassermann faiblement positive.

On trouve dans la littérature médicale des observations de surinfection syphilitique publiées par des anciens syphiligraphes. Mais ce sont MM. Queyrat et Marcel Pinard qui, ayant bien étudié la surinfection avant l'introduction dans la thérapeutique de l'arsenobenzol, ont prouvé par des observations cliniques et expérimentales l'existence certaine de la « superinfection syphilitique ».

Dans sa thèse sur « L'immunité dans la syphilis » M. Marcel Pinard disait en 1910, avant que l'arsenobenzol ait été connu, que la surinfection est possible dans les premiers jours du chancre, parce que l'immunité est incomplète pendant la période primaire ; elle est ensuite possible à la période tertiaire parce que l'immunité peut disparaître à cette époque. Aujourd'hui que l'on voit, grâce à l'arsenobenzol, des surinfections dans les syphilis jeunes, nous croyons que l'interprétation de la surinfection n'est pas seulement une question d'immunité, mais aussi de races de tréponèmes. Il est bien plus logique de penser que la première infection syphilitique a été atténuée par le traitement, au point non seulement de donner une réaction de Wassermann faiblement positive, mais de ne pouvoir empêcher l'individu non encore guéri d'attraper une vérole d'une autre souche.

Dans le diagnostic des surinfections il faut souvent se

méfier des erreurs de diagnostic. Le chancre rédux, les syphilitides ulcéreuses chancriformes, secondaires ou tertiaires, qui cliniquement ressemblent au chancre syphilitique, peuvent prêter à des erreurs.

Mais devant un malade ancien spécifique, traité mais pas encore guéri, dont le Wassermann est devenu faiblement positif, qui est porteur d'une ulcération dont tous les caractères rappellent le chancre syphilitique, ulcération survenue dans les délais classiques d'incubation, qui s'accompagne de l'adénite caractéristique et dont la source même de contamination a été vérifiée, on est logiquement conduit à admettre une surinfection. Et comme il est peu probable que le même tréponème se greffe sur un individu qui l'héberge déjà, tréponème qui continue à déverser des anticorps dans le torrent circulatoire — car la réaction de Wassermann n'a jamais été négative, — il est plus logique d'admettre que, tant qu'il s'agit d'une syphilis en pleine évolution, le tréponème détermine la production d'anticorps de groupe qui empêchent une nouvelle infection. Mais dès qu'elle est atténuée par le traitement, les anticorps de race s'accroissent au point de permettre une nouvelle infection, une surinfection avec un tréponème d'une autre race.

M. Sicard, dans un article paru dans la *Presse Médicale* (28 juillet 1920, n° 52), invoque en faveur de l'unité du virus syphilitique les expériences de Kraft-Ebing, qu'il avait répétées avec les mêmes résultats, et suivant lesquelles les paralytiques généraux sont réfractaires à l'inoculation cutanée de virus syphilitique provenant de chancre. Ces expériences sont, d'après nous, loin de prouver l'unité du virus syphilitique. Une inoculation positive chez un paralytique général nous aurait étonnée, car une surinfection n'est guère possible que dans les syphilis très atténuées par le traitement à réaction de Wassermann faiblement positive. Or, les P. G. présentent une syphilis en pleine activité, qui se traduit non seulement

par des signes cliniques, mais aussi par un ensemble de réactions sérologique, la réaction de Wassermann du sérum sanguin est toujours franchement positive chez les paralytiques généraux. Et la présence des anticorps de groupe dans le sérum sanguin explique pourquoi une nouvelle syphilis, même dermatrope, ne peut pas être inoculée à de tels malades. Les expériences de Kraft-Ebing et de Sicard pourraient être interprétées en faveur de l'unicité, si elles avaient été faites sur des tertiaires porteurs d'accidents spécifiques, mais à réaction de Wasserman négative. Ces expériences n'ont pas été faites dans ces conditions, et nous sommes persuadés qu'ainsi faites elles donneraient un résultat positif.

Nous citerons en faveur de notre thèse un cas clinique malheureusement incomplet, mais néanmoins intéressant.

A la consultation de l'hôpital Cochin, un malade se présente à nous, porteur d'un chancre syphilitique du prépuce tout à fait typique, datant de trois semaines, s'accompagnant de l'adénite inguinale caractéristique. Ce chancre est survenu dans les délais habituels d'incubation. A l'examen ultramicroscopique nous avons trouvé de nombreux tréponèmes. Devant notre diagnostic le malade étonné nous dit avoir eu la syphilis il y a 20 ans, et nous montre sa langue qui présente de belles lésions tertiaires leucoplasiques.

Pour que cette observation soit complète, il aurait fallu avoir la réaction de Wassermann avant le chancre, qui devait être très probablement faiblement positive, et voir ensuite l'apparition de la roséole. Malheureusement, nous n'avons vu ce malade qu'une seule fois. Mais il y a un fait qui reste : une surinfection chez un malade porteur d'accidents tertiaires, surinfection qui n'est guère compréhensible qu'avec un tréponème d'une autre race, et qui a dû être possible par le fait que ces malades ont souvent leur réaction de Wassermann très atténuée.

Et les syphilis acquises par des hérédosyphilitiques por-

teurs de stigmates indélébiles, comment les interpréter sinon comme des surinfections à tréponèmes de races différentes. Car même les hérédosyphilitiques, qui ne devaient plus attraper la syphilis si le virus était unique, peuvent présenter une nouvelle vérole. Nous avons parmi nos observations quelques cas où, chez le même individu, ni la syphilis héréditaire, ni la syphilis acquise ne peut être contesté.

En présence de ces cas de surinfection, on pourrait bien nous faire remarquer qu'il s'agit simplement d'une différence de virulence et non pas de race. Mais alors, pourquoi la plupart des rechutes dans la fièvre typhoïde doivent-elles être considérées comme des typhoïdes intriquées à Para A ou B, ainsi que l'avait prouvé Chantemesse, et pourquoi ne pas admettre que, si dans certaines surinfections il peut bien s'agir du même tréponème mais de virulence plus forte, la plupart des surinfections doivent être considérées comme de nouvelles syphilis à tréponème de race différente de la première.

Devant les faits cliniques qui prouvent que la syphilis n'évolue pas de la même façon chez tous les individus, que cette différence dans l'évolution n'est pas tant en rapport avec le tempérament individuel qu'avec la race de tréponème, — car le même tréponème se comporte de la même façon chez des individus différents —, il est plus logique d'admettre la surinfection comme une syphilis intriquée qui est souvent le résultat de tréponèmes de races différentes.

Levaditi et Marie ont montré expérimentalement que des lapins, qui avaient subi une inoculation à virus dermatrope, étaient immunisés à l'égard d'une seconde inoculation d'épreuve avec un virus de même souche ; mais les mêmes animaux étaient réceptifs pour le virus neurotrope. Les nombreuses expériences qu'ils avaient faites leur ont permis de conclure que « les animaux qui guérissent après avoir pré-

« senté des lésions locales provoquées, soit par le germe der-

« motrope, soit par le germe neurotrope et qui, de ce fait, ont acquis un état réfractaire à l'égard du tréponème homologue, continuent à être réceptifs vis-à-vis du virus « hétérologue. »

Ces expériences prouveraient que non seulement la surinfection mais même la réinfection est peut-être une nouvelle syphilis à tréponème de race différente de la première.

Puisque non seulement un syphilitique guéri, mais même un malade en voie de guérison peut attraper une nouvelle vérole, on peut et on doit envisager, quand l'occasion se présente, la nécessité de faire un traitement abortif chez un ancien spécifique. La conclusion logique qui se dégage au point de vue thérapeutique est de soigner énergiquement toute surinfection comme s'il s'agissait d'une syphilis nouvelle, de faire un traitement abortif de cette deuxième infection syphilitique.

A côté de cette conclusion d'ordre thérapeutique, il y a encore un autre enseignement à tirer. Il faut mettre les malades en garde contre la surinfection aussi bien dans leur intérêt que dans celui de la collectivité. La bonne prophylaxie ne peut pas être faite sans le concours des malades, et le jour où tous sauront qu'ils risquent parfois la surinfection, qui ne peut qu'aggraver leur syphilis ancienne non encore guérie. beaucoup se soigneront mieux, seront plus prudents dans leur intérêt et dans celui des autres.

CHAPITRE VI

CONDUITE DU TRAITEMENT ABORTIF

Dans un précédent chapitre nous avons affirmé que la thérapeutique antisiphilitique ne peut plus être enfermée dans des règles fixes applicables à tous les malades. Seulement, la clinique d'une part et le laboratoire d'une autre nous montrent que cette thérapeutique peut néanmoins être systématisée et on peut diviser les malades au point de vue traitement en deux catégories : Les malades soignés avant que l'infection générale se soit produite et ceux dont le traitement a été commencé 10 à 15 jours après l'apparition du chancre.

Le traitement des malades soignés avant que la réaction de Wassermann soit positive, c'est-à-dire pendant la période d'incubation et dans la première quinzaine du chancre, sera, à quelques nuances près, le même pour tous les malades. Il s'agit dans ces cas de soigner une syphilis qui est encore locale, d'empêcher l'infection générale de se produire. Et si l'on veut arriver à ce résultat, ce n'est pas au mercure sous quelque forme qu'il soit qu'il faut s'adresser, ce n'est pas l'hectine non plus qui peut réaliser ce traitement. Il n'y a qu'un médicament : l'arsenobenzol ou ses dérivés, et une seule voie à employer : la voie intraveineuse.

Pour ce qui est du traitement abortif vrai, c'est-à-dire pendant la période d'incubation, nous le croyons indiqué chaque fois qu'un individu a été exposé à une contamination certaine. Il faut que l'avortion ainsi conçue soit admise comme règle sans exception, dans un but de prophylaxie individuelle et sociale.

Dans le service de notre maître, M. le Dr L. Fournier,

nous avons vu une soixantaine de malades femmes qui avaient eu, de quelques jours à trois semaines auparavant, des rapports sexuels avec des syphilitiques porteurs de lésions génitales contagieuses, où l'examen ultra-microscopique a permis de trouver des tréponèmes. Si nous ajoutons que sur ces 60 malades, 6 avaient refusé le traitement abortif et que toutes les six sont revenues nous voir avec des accidents spécifiques, primaires ou secondaires, on verra que, exposées à une contamination certaine, les chances d'inoculation positive sont énormes, pour ne pas dire absolues. Sur les 54 autres qui avaient subi le traitement pendant la période d'incubation, 52 n'ont jamais présenté le moindre accident syphilitique, et la réaction de Wassermann pratiquée à plusieurs reprises, à intervalles de 2 ou 3 mois, a toujours été négative. Parmi ces malades, il y en a un bon nombre qui est suivi depuis plusieurs années et aucune d'elles n'a jamais présenté aucun signe clinique ou sérologique qui puisse faire penser à la syphilis.

Quant aux deux autres malades, une d'elles, âgée de 25 ans, a eu après le traitement une réaction de Wassermann faiblement positive, sans présenter le moindre accident spécifique. Comme cette réaction est restée faiblement positive, et comme quelques années auparavant cette malade avait fait une fausse-couche, il est très probable que la réaction de Wassermann a été réactivée par le traitement. La deuxième a eu comme traitement quatre injections intraveineuses de 914, aux doses de 0 gr. 20, 0 gr. 30, 0 gr. 20 et 0 gr. 20. Ces injections ont été suivies de très fortes réactions, qui nous ont obligé de suspendre le traitement, et la malade est revenue nous voir avec des accidents secondaires rebelles à tout traitement, aussi bien arsenical que mercuriel. Nous discuterons plus loin cette arsenorésistance que nous croyons apparente, qui malheureusement n'est pas un cas isolé, et qui parfois peut faire échouer un traitement abortif.

Mais en dehors de ces exceptions qui sont plutôt rares, la statistique prouve que les arsenobenzols, administrés par voie intraveineuse pendant la période d'incubation, empêchent la syphilis d'éclore, tuent les tréponèmes sur place avant même qu'ils aient pu produire le chancre.

Une fois le chancre apparu, le diagnostic précoce de chancre syphilitique est d'une importance décisive pour le pronostic de la maladie. Si l'on veut arriver à la guérison radicale, il faut intervenir avant que la réaction de Wassermann soit devenue positive. Car s'il s'agit d'un tréponème à organotropie arsenorésistante, c'est justement l'infection générale qu'il faut empêcher si l'on veut guérir la syphilis.

Nous croyons nécessaire d'insister particulièrement sur le grand intérêt que présente le diagnostic précoce du chancre syphilitique. Il nous est arrivé encore assez souvent de voir des malades porteurs de chancres syphilitiques qui, sur le conseil d'un pharmacien ou même d'un médecin de la vieille école, attendaient l'apparition de la roséole pour confirmer le diagnostic avant de commencer un traitement. D'autres qui étaient soignés dans les premiers jours du chancre par des pillules de protoiodure ou des piqûres de mercure.

Aujourd'hui, quand par l'examen ultra-microscopique on arrive à avoir la certitude absolue du diagnostic, attendre l'apparition de la roséole pour confirmer la syphilis, c'est permettre au tréponème d'envahir sans résistance aucune tout l'organisme, de lui laisser le temps d'ensemencer des endroits d'où il sera parfois difficile à l'extirper. Le système nerveux, en particulier, semble être touché dès l'apparition de la roséole, et c'est peut-être à partir de ce moment que se préparent les futures paralysies générales. On voit d'ici l'enjeu que comporte la précocité du diagnostic. MM. Queyrat et Marcel Pinard, dans une communication à la Société de Dermatologie et Syphiligraphie (séance du 10 juin 1920), insistent sur l'importance majeure que présente un diagnostic

précoce du chancre syphilitique et concluent avec fortes raisons que « c'est à la période primaire que l'on obtient le maximum de guérisons ; la guérison est surtout réalisable « lorsque la séroréaction est encore négative ; il y a donc un « intérêt capital à commencer le traitement le plus tôt possible après l'apparition du chancre. »

Le diagnostic clinique du chancre syphilitique n'est pas toujours aisé, surtout au début, et il devient presque impossible si l'ulcération a subi une ou plusieurs applications de pommade ou de poudre, de teinture d'iode ou de nitrate d'argent. Toute application de n'importe quel topique a pour résultat immédiat non seulement de modifier l'aspect clinique de l'ulcération, mais encore de rendre impossible un examen ultra-microscopique par destruction superficielle des trépônèmes, sans empêcher bien entendu l'évolution de la syphilis, si le chancre est de nature syphilitique. Il faut donc que les pharmaciens sachent, et les médecins aussi, que chaque fois qu'ils commencent un traitement local d'une ulcération dont ils n'ont pas la certitude du diagnostic, ils préparent souvent un futur incurable de la syphilis.

Quant à la conduite à tenir, une fois le diagnostic posé, elle est bien simple :

Soigner le malade le plus rapidement possible et par les moyens thérapeutiques les plus énergiques. Les injections intraveineuses d'arsenobenzol ou de ses dérivés sont les seules qui puissent réaliser ce traitement rapide et énergique.

Certains auteurs préconisent l'association du traitement mercuriel au traitement arsenical. Personnellement nous avons suivi dans le service de notre maître, M. le Dr Fournier, un nombre considérable de malades n'ayant eu que le traitement arsenical intraveineux, et nous sommes arrivé à la ferme conviction que dans la grande majorité des cas l'arsenic à lui seul, bien administré, est suffisant pour soigner une syphilis. Nous n'avons néanmoins aucune objection à faire à

L'association du mercure et de l'arsenic, à condition que cette association ne soit pas faite aux dépens du traitement arsenical. Faire du mercure en supplément du traitement arsenical énergique, donnera au malade une assurance de plus, s'il en a besoin, mais, nous le répétons, il ne tirera pas de cette association plus de bénéfice que s'il avait fait le traitement arsenical tout seul.

M. Milian ajoute au traitement intraveineux un traitement buccal que nous croyons superflu, à cause de l'inefficacité thérapeutique, dans la syphilis, de l'arsenobenzol, administré par la bouche. Un de nos malades, qui en six jours avait absorbé la dose de 5 gr. de novarsenobenzol en pilules enrobées dans une couche de stéarate de magnésie (Narsenol-Billon), ayant eu des doses journalières de 1 gr. avait à la fin de ce traitement son chancre dans le même état qu'avant, et l'examen ultra-microscopique a permis de constater autant de tréponèmes qu'au jour de son entrée à l'hôpital.

On discute encore sur les doses qu'il faut administrer pour obtenir la stérilisation de la syphilis.

Il est indiscutable qu'un certain nombre d'accidents, qui ont suivi les injections intraveineuses des arsenobenzols, ont été le résultat de doses trop fortes que l'on a employées, d'où la juste appréhension de certains médecins envers la thérapeutique arsenicale intraveineuse à hautes doses. Certains auteurs ont préconisé l'emploi de doses faibles et fréquemment répétées. Notre opinion, basée sur l'observation d'un grand nombre de malades, est que, si les doses faites peuvent être indiquées quand il s'agit d'un traitement d'entretien, souvent elles ne réalisent pas la stérilisation d'une syphilis jeune. Tout en évitant les injections massives avec lesquelles on risque incontestablement d'avoir des accidents, on peut faire avorter une syphilis déjà déclarée en injectant des doses moyennes d'arsenobenzols.

Evidemment, il serait dangereux de vouloir réaliser la

grande idée d'Ehrlich de la « *therapia sterilisans magna* » avec les arsenobenzols que nous possédons, en employant des doses massives en quelques piqûres. Mais il est aussi vrai que le fond de cette idée est juste et qu'il faut autant que possible nous rapprocher d'elle quand il s'agit d'une syphilis jeune.

Nous nous sommes servi surtout du novarsenobenzol et nous croyons avoir obtenu de bons résultats thérapeutiques avec un minimum de risque, en ne dépassant pas 0 gr. 60 par injection. Nous commençons la première injection à 0 gr. 15, 0 gr. 20 ou 0 gr. 30, suivant l'état général du malade. Les injections sont faites tous les quatre jours d'abord, tous les cinq, tous les six jours ensuite, et nous arrivons en 8 à 10 piqûres à faire un total de 5 gr. en moyenne. Avec un traitement ainsi fait dans les premiers jours du chancre, on arrivera souvent à la guérison radicale de la syphilis avec une seule série d'injections intraveineuses.

Quand il s'agit de faire un traitement abortif pendant la période d'incubation, on peut obtenir l'abortion de la syphilis avec des doses de beaucoup moins élevées. A toutes les malades que nous avons suivies, la dose totale a varié autour de 2 gr. 50 de novarsenobenzol, la dose maxima n'ayant jamais dépassé 0 gr. 45.

D'une façon générale, en soignant la syphilis de cette manière, soit dans les premiers jours du chancre, tant que la réaction de Wassermann est encore négative, soit pendant la période d'incubation, on arrivera dans la très grande majorité des cas à la stérilisation d'une syphilis déjà déclarée, ou bien à l'abortion vraie.

Arrivera-t-on toujours à ces résultats ? Malheureusement, il y a un certain nombre d'exceptions, où, malgré le traitement le plus énergique même, s'il a été commencé dans les premiers jours du chancre, on n'arrive pas à la stérilisation de la syphilis, où le malade, quoi que l'on fasse, continue à faire des accidents. On dirait qu'il s'agit d'un tréponème arse-

norésistant. Mais cette arsenorésistance n'est, d'après nous, qu'apparente, et quelques cas cliniques que nous avons observés et que nous discuterons dans le chapitre suivant prouveront notre assertion.

CHAPITRE VII

DE L'ARSENORÉSISTANCE

A côté des malades, chez lesquels le traitement le mieux fait n'arrive pas à rendre la réaction de Wassermann négative, et que nous avons interprétés comme des syphilis dont le tréponème a une organotropie arsenorésistante, il y a d'autres malades — dont le nombre est heureusement minime — où le traitement arsenical non seulement n'arrive pas à rendre la réaction de Wassermann négative, mais ne guérit même pas les accidents visibles cutanés ou muqueux, ou s'ils guérissent lentement, c'est pour réapparaître à brève échéance, dès que le traitement a été interrompu. Nous avons parmi nos observations quelques malades qui continuent à faire des accidents, malgré le traitement, et chez lesquels l'examen ultra-microscopique permet de trouver des tréponèmes en pleine série d'injections intraveineuses d'arsenobenzols.

On dirait qu'il s'agit ici d'une véritable arsenorésistance, puisque les accidents qui habituellement guérissent le mieux par les arsenobenzols ne disparaissent pas sous l'action de ces composés arsenicaux.

Et pourtant, des observations cliniques et expérimentales que nous discuterons dans le présent chapitre nous empêche de croire à l'arsenorésistance primitive du tréponème, même dans le cas où les arsenobenzols n'arrivent pas à guérir les accidents cutanés ou muqueux, et nous tâcherons de trouver ailleurs que dans les arsenorésistance primitive une interprétation de ces syphilis rebelles à tout traitement.

Observation expérimentale :

Un lapin a été inoculé avec des tréponèmes provenant de plaques muqueuses linguales d'un malade qui, malgré plusieurs séries de novarsenobenzol, présente des accidents spécifiques presque sans interruption. Ces accidents ne cédaient à aucun traitement, aussi bien arsenical que mercuriel. Un mois après l'inoculation, le lapin présentait un chancre du scrotum, où l'examen ultra-microscopique permettait de trouver une quantité innombrable de tréponèmes.

Injection intraveineuse de 0 gr. 01 de 914 par kilo.

Le lendemain de l'injection, pas de modification apparente du chancre, et à l'examen ultra-microscopique, de nombreux tréponèmes.

Le surlendemain le chancre a diminué, et à l'examen ultra-microscopique quelques rares tréponèmes.

Nouvelle injection intraveineuse de 0 gr. 05 de 914 par kilo.

Le lendemain de cette deuxième injection, on ne trouve plus de tréponèmes à l'examen ultra-microscopique, et le chancre est d'ailleurs presque complètement cicatrisé.

Observations cliniques :

« F... présente en mars 1918 deux chancres de la région balano-préputiale. Début apparent, 12 jours. Très légère adénite inguinale droite. La réaction de Wassermann est encore négative. Son amie qui l'a contaminé est en période secondaire. On commence le traitement au Luargol et le malade reçoit en dix injections intraveineuses un total de 1 gr. 70.

« Trois semaines après la dernière piqûre, F... revient nous voir avec deux petites ulcérations près du méat, dures, chancriformes, où l'examen ultra-microscopique permet de

trouver de nombreux tréponèmes. Nouvelle série de Luargol ; les lésions sont lentes à se cicatriser. On fait une série de 914, et un mois après cette deuxième série apparaissent des plaques muqueuses balano-préputiales.

« A partir de ce moment, malgré plusieurs séries de 914, de cyanure de mercure, d'Enésol, de Calomel (ce dernier médicament a permis une rémission de quelques mois qui n'a pas duré), F... continue à faire des accidents en plein traitement, cependant que son amie qui l'a contaminé, a bien guéri de ses accidents cutanés et muqueux après quelques injections de 914 à des doses modérées, n'a plus jamais eu d'autres accidents et présente maintenant une réaction de Wassermann faiblement positive. »

Comment interpréter cette observation ?

Si le tréponème de ce malade était arsenorésistant, on ne comprendrait pas bien pourquoi la même souche ne donne chez un des malades aucun accident cutané ou muqueux, que les premiers accidents dont elle s'est aperçue ont très bien guéri avec quelques injections de 914 pour ne jamais réapparaître, que même la réaction de Wassermann s'atténue sous l'influence du traitement, tandis que l'autre malade, malgré la précocité du diagnostic, malgré le traitement commencé dans les premiers jours du chancre, malgré l'énorme quantité de mercure et surtout d'arsenic injecté, continue à faire des accidents comme s'il n'était soumis à aucun traitement.

Nous apporterons maintenant une deuxième observation, où un des malades est soumis à un traitement abortif pendant la période d'incubation.

« J... présente en décembre 1919 un phymosis et chancre sous-préputial. Début apparent, 1 mois. La réaction de Wassermann est franchement positive. A eu des rapports avec sa femme alors qu'il avait son chancre depuis dix jours. Examinée, Mme J... ne présente aucun signe de spécificité et son Wassermann est d'ailleurs franchement négatif. Le

chancre du mari est bien entendu le résultat des rapports extra-conjugaux. Tous les deux sont soumis au traitement arsenical : Injections intraveineuses de novarsenobenzol. Après quatre injections intraveineuses aux doses de 0 gr. 20, 0 gr. 30, 0 gr. 20, 0 gr. 20, le traitement abortif de Mme J... est suspendu à cause des réactions assez vives qui ont suivi chaque piqûre.

« Le mari a très bien supporté son traitement, son chancre a bien cicatrisé, n'a présenté depuis aucun accident. La réaction de Wassermann s'est progressivement atténuée sous l'influence du traitement, et la dernière réaction faite en février 1921 a été faiblement positive.

« Un mois et demi après sa dernière piqûre de 0 gr. 20, Mme J... revient nous voir avec de l'adénite bi-inguinale spécifique, des syphilides papuleuses des avant-bras, syphilides érythémato-papuleuses des cuisses. L'examen ultramicroscopique permet de trouver des tréponèmes dans ces papules.

« Evidemment, on pourrait bien dire que 0 gr. 90 de novarsenobenzol en quatre injections est insuffisant pour faire avorter la syphilis. Mais pour compléter notre observation nous ajouterons que notre malade continue à faire des accidents malgré les traitements arsenical, mercuriel et ioduré auxquels elle a été soumise. En avril 1920 elle présentait des plaques muqueuses vulvaires. En septembre, après une longue série d'injections intraveineuses de 914, elle a de nouvelles syphilides de l'avant-bras qui guérissent lentement par un nouveau traitement. Cependant que son mari, depuis son chancre qui a cicatrisé au bout de quelques injections de novarsenobenzol, n'a plus présenté aucune lésion syphilitique. »

Ici encore on se trouve en face du même dilemme. Le même tréponème chez un des malades ne donne aucun accident à partir du jour où le traitement arsenical a été com-

mencé, tandis que chez l'autre malade les quelques injections de novarsenobenzol, à faibles doses il est vrai, n'ont pas empêché la syphilis d'éclorre et de se manifester depuis par des accidents multiples et répétés, malgré la continuité et l'intensité du traitement. La raison nous empêche d'admettre l'existence d'une race de tréponèmes primitivement arsenorésistante, quand on voit la même souche se comporter d'une façon si différente chez deux individus soumis au même traitement. Et au lieu d'incriminer le tréponème, on se demande si ce n'est pas la faute à l'individu qui l'héberge.

L'arsenobenzol introduit dans l'organisme agit très probablement sous une autre forme chimique que celle sous laquelle il est injecté. *In vitro*, son pouvoir tréponémicide est minime par rapport à ce même pouvoir *in vivo*. Et si dans quelques cas il semble échouer, on peut se demander si le composé injecté n'est pas transformé en un corps dont les propriétés parasitocides sont nulles. Evidemment nous ne faisons qu'avancer une supposition qui ne repose que sur la raison et la logique. L'expérimentation dans ces cas est, aujourd'hui tout au moins, matériellement impossible quand on pense à la complexité des compositions chimiques des sérums sanguins. Le plasma sanguin n'a pas la même composition que le sérum, et il n'y a pas un sérum, mais des sérums, dont la composition chimique varie non seulement d'un individu à l'autre, mais chez le même individu d'un moment à l'autre. Un corps chimique introduit dans l'organisme subit fatalement des transformations chimiques, et c'est probablement l'arsenobenzol ainsi transformé qui agit comme tréponémicide, ou qui n'agit pas dans certain cas.

Levaditi et Jamanouchi avaient démontré que l'atoxyl n'agit pas dans l'organisme à l'état où on l'introduit. Il se transforme au contact des tissus en principes actifs, lesquels exercent leur action microbicide directe ou indirecte (phagocytose) au fur et à mesure qu'ils naissent.

Ces expériences sont, d'après nous, d'une portée plus générale, applicables non seulement à l'atoxyl, non seulement aux arsenobenzols et aux arsenicaux en général, mais à toute la chimiothérapie.

Ehrlich et Hata, en étudiant l'action du bleu de méthylène sur le spirille de la fièvre récurrente, constatent qu'une dose 500 fois plus forte, par rapport au poids de la souris, que la dose suffisante *in vitro* à la destruction des spirilles, n'a aucune action sur l'évolution de la fièvre récurrente chez la souris. Et pour expliquer ce phénomène qui semble d'abord paradoxal, mais que les hommes de laboratoire sont habitués à rencontrer souvent quand ils veulent employer en thérapeutique des substances fortement microbicides *in vitro*, Ehrlich et Hata concluent que cette substance est beaucoup plus fortement organotrope que parasitotrope, que le médicament, avant qu'il puisse déployer toute son activité contre les parasites, est fixé en très grande partie par les organes et perd dès lors toute sa puissance.

Cette théorie de la Chimiothérapie, séduisante par la simplicité de sa conception, serait juste si la thérapeutique n'offrait pas l'exemple de corps dont le pouvoir microbicide *in vitro* est nul et qui deviennent parasitocides *in vivo*. Si les produits chimiques employés en thérapeutique agissaient simplement parce que leur pouvoir parasitotrope est plus grand que celui organotrope, on ne pourrait pas expliquer comment des substances dépourvues de tout pouvoir parasiticide *in vitro* le deviennent *in vivo*. Si, à côté de l'arsenobenzol, dont le pouvoir parasitotrope *in vivo* est de beaucoup plus considérable que le même pouvoir *in vitro*, nous citons l'exemple de l'iodure de potassium qui n'empêche pas la culture des champignons *in vitro*, et qui est le médicament spécifique des mycoses, — nous croyons avoir cité les exemples les plus frappants qui nous donnent le droit de penser

que la théorie de la chimiothérapie, ainsi que l'avait énoncée Ehrlich, n'est pas la juste.

Les substances chimiques employées en thérapeutique n'agissent pas en vertu d'une puissance parasitotrope qui leur est propre, et les produits qui sont parasitocides *in vitro* sans l'être *in vivo* ne sont pas inactifs parce qu'ils sont plus organotropes que parasitotropes.

Il est plus logique d'admettre que les substances chimiques introduites dans l'organisme sont d'abord transformées, et c'est le produit qui résulte de cette transformation chimique qui est ou qui n'est pas actif. Chaque fois que l'on fait de la chimiothérapie, on fournit à l'organisme la matière première avec laquelle il créera lui-même un nouveau corps, dont le pouvoir parasiticide dépendra non seulement de la matière première qui a été fournie mais aussi de l'organisme qui l'a élaboré.

A la lumière d'une telle conception de la chimiothérapie, on comprend pourquoi un produit actif *in vitro* peut être décomposé *in vivo* et perdre son pouvoir parasiticide ; on comprend qu'un corps inactif *in vitro* puisse être transformé dans l'organisme et devenir parasiticide ; on comprend enfin comment certains individus, en démolissant un produit qui leur est fourni, au lieu de fabriquer un corps actif, en font un dont le pouvoir microbicide est nul.

La chimiothérapie ainsi conçue, on peut expliquer l'échec possible de l'arsenobenzol chez certains individus, et d'une façon générale l'échec possible de n'importe quelle chimiothérapie habituellement active, aussi bien dans l'espèce humaine que dans l'espèce animale.

Hata, en étudiant la chimiothérapie de la fièvre récurrente chez les rats, constate que d'une façon générale l'arsenobenzol est suffisant à la dose de 0 gr. 04 par kilo en une seule injection, pour stériliser un animal infecté. Et nous lisons plus loin :

« Cependant, je ne donne pas ce résultat comme absolu, « car dans d'autres expériences j'ai eu souvent des récidives « même avec des doses de 0 gr. 05. Une chose est ici surprenante, c'est que deux rats traités avec une forte dose « (0 gr. 1) firent, l'un sûrement, l'autre probablement une « récidive. Je n'ai pas vu ce fait se reproduire au cours « d'autres expériences ; il faut donc le considérer comme tout « à fait exceptionnel. »

Hata en constatant ces faits ne les explique pas. Et l'explication logique que l'on peut donner de ces expériences est que certains rats emploient moins bien l'arsenobenzol pour fabriquer le corps actif qui détruira les spirilles de la fièvre récurrente, et qu'il existe des rats qui ne fabriquent pas du tout ce corps, même en leur fournissant des doses considérables d'arsenobenzol.

C'est à la lumière d'une telle conception de la chimiothérapie que l'on peut expliquer certaines arsenorésistances, dont le nombre est heureusement minime, et comprendre que parfois un traitement abortif de la syphilis peut exceptionnellement échouer.

CONCLUSIONS

I. — L'abortion de la syphilis doit avoir pour but d'empêcher l'éclosion du chancre, une fois que la contamination est faite.

II. — Seuls les arsenobenzols administrés par voie intra-veineuse, pendant la période d'incubation, empêchent la syphilis d'éclore.

III. — Si l'arsenobenzol est administré dans les premiers jours du chancre, il empêche l'infection générale de se produire, et avec la guérison du chancre c'est la guérison de la syphilis que l'on obtient, dans la très grande majorité des cas.

IV. — L'abortion de la syphilis pendant la période d'incubation et sa guérison radicale dans les premiers jours du chancre étant réalisables grâce aux arsenobenzols, c'est dans un intérêt de prophylaxie individuelle et sociale qu'il faut instituer le traitement le plus tôt possible.

V. — La syphilis est univoque tant qu'elle est locale, c'est-à-dire pendant la période d'incubation et dans les dix premiers jours du chancre. Une fois que l'infection générale s'est produite, il n'y a plus une syphilis, mais des variétés de syphilis, dont les entités cliniques ne sont pas encore déterminées, et qui sont les résultats de tréponèmes de races différentes.

VI. — La « syphilis maladie-locale » guérit presque toujours par les arsenobenzols.

Si le traitement à l'arsenobenzol est institué quand

l'infection générale est produite, certaines syphilis guérissent avec un traitement plus ou moins prolongé ; d'autres ne guérissent jamais, malgré le traitement le plus énergique.

VII. — Cette différence dans l'évolution de la syphilis, une fois que l'infection générale est produite, est le résultat de tréponèmes de races différentes.

Les tréponèmes diffèrent probablement entre eux par une « organotropie spécifique ». Endroit ignoré de l'organisme atteint, où le tréponème se retire après l'infection générale, endroit qui nous semble être en rapport direct avec la race de tréponèmes, et où le parasite peut parfois rester à l'abri des agents thérapeutiques les plus énergiques.

VIII. — Il n'existe pas de tréponème primitivement arsenorésistant. Il y a des tréponèmes à « organotropie spécifique » arsenorésistante.

Toutes les « syphilis maladie-locale » guérissent par l'arsenobenzol. Si certaines syphilis ne guérissent pas quand le traitement est institué une fois que l'infection générale est faite, c'est parce qu'elles sont le résultat de tréponèmes à « organotropie arsenorésistante ».

IX. — Exceptionnellement, un traitement à l'arsenobenzol institué pendant la période d'incubation ou dans les dix premiers jours du chancre peut échouer et ne pas empêcher la syphilis d'évoluer. Mais mêmes ces syphilis ne sont pas dues à des tréponèmes arsenorésistants. Cette arsenorésistance n'est qu'apparente et la responsabilité de l'échec n'incombe pas au traitement mais au malade.

X. — L'arsenobenzol n'agit pas en tant qu'arsenobenzol. Injecté dans l'organisme, il est transformé, et c'est le complexe chimique qui résulte de cette transformation qui est tréponémicide.

Si un traitement abortif peut exceptionnellement échouer, la faute est à l'individu malade, qui avec l'arsenobenzol qu'on lui fournit ne fabrique pas le complexe tréponémicide.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	9
CHAPITRE I. — <i>Définition de l'avortion</i>	11
CHAPITRE II. — <i>L'avortion de la syphilis avant l'arsenobenzol</i>	15
1. <i>Avortion par suppression du chancre</i>	15
2. <i>Avortion par le mercure</i>	22
CHAPITRE III. — <i>L'arsenic dans la thérapeutique antisymphilitique</i>	29
CHAPITRE IV. — <i>Avortion et races de tréponèmes</i>	35
CHAPITRE V. — <i>Surinfection syphilitique et avortion</i>	43
CHAPITRE VI. — <i>Conduite du traitement abortif</i>	49
CHAPITRE VII. — <i>De l'arsenorésistance</i>	57
CONCLUSIONS	65

Imp. P. SEVESTRE, L. Klemner, Dir. 50, r. de Turenne, Paris
